Бакриева Рабият Магомедовна - научный сотрудник лаборатории болезней птиц;
Гульахмедова Найимат Хутгерова- научный сотрудник лаборатории паразитологии-Россия,367000, г. Махачкала, ул. Дахадаева,88,ГНУ Прикаспийский зональный научно – исследовательский ветеринарный институт, тел. 8(722)67-94-65, e-mail: Pznivi 05@mail.ru

УДК 619:616.993.192

Зубенко А.А., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А., Жила Е.В., Морковник А.С., Диваева Л.Н.
(ГНУ СКЗНИВИ Россельхозакадемии ,НИИФОХ Южный Федеральный университет)

КОКЦИДИОЗ, ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ, СКРИНИНГ НОВЫХ ПРОТИСТОЦИДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ключевые слова: аминобензимидазолины, скрининг, протистоцидная активность, кокцидиоз

Введение. Кокцидии (Coccidiomorpha) – паразитические простейшие класса споровиков (Sporozoa). Кокцидии паразитируют среди всех классов мира животных: у беспозвоночных и позвоночных, хладнокровных и теплокровных, в том числе и у человека. У млекопитающих половой и бесполый цикл развития этого паразита протекает в теле одного хозяина. В других случаях участвует промежуточный хозяин в качестве пассивного переносчика, не влияющего на цикл развития паразита. Большую часть своего жизненного цикла кокцидии являются внутриклеточными паразитами кишечного эпителия, желчных протоков, печеночной паренхимы и кровяных клеток. Собственно, это обстоятельство и определяет патогенез, клиническую картину и ущерб при кокцидиозе.

В животноводстве экономический ущерб при этом заболевании складывается из снижения привесов, падежа молодняка, дополнительных затрат на санацию помещений и оборудования, затрат на проведение лечебно-профилактических мероприятий; снижения яичной продуктивности в птицеводстве.

Лечение животных, инвазированных кокцидиями, невозможно без применения химиотерапевтических средств. То обстоятельство, что кокцидии относятся к одно-хозяинным паразитам, казалось бы дает возможность легко побороть эту инвазию, по крайней мере в условиях современного животноводства. Однако, кокцидиоз по-прежнему широко распространён в птицеводстве, свиноводстве и кролиководстве. Причинами этого являются:

1. Преимущественно внутриклеточный способ обитания в хозяине.

2. Чрезвычайно интенсивное размножение. К примеру, в организме цыпленка одна ооциста E.acervulina дает «потомство» свыше 2 млн. особей.

3. Сочетание бесполого и полового способа размножения дает возможность кокцидиям иметь среди потомства больше генетических вариантов расс, что позволяет им в сравнительно короткие периоды приобретать лекарственную устойчивость, то есть при половом способе происходит обмен генетическим материалом, а не просто клонирование одного и того же набора генов. Именно половой способ размножения дает такую устойчивость этим паразитам, поскольку среди их многочисленных потомков наверняка появятся несколько устойчивых, даже к самому современному препарату, и они дадут начало новой генерации. Дальше в дело вступает отбор: препарат работает как селективный фактор.

4. Экзогенные формы кокцидий – ооцисты имеют двухконтурную оболочку, устойчивую к большинству используемых дезинфицирующих и дезинвазирующих средств.

Профилактика кокцидиоза имеет два направления: недопущение диссеминации инвазивного материала во внешней среде и недопущение инвазирования животных.

Лечение же направлено на борьбу с эндогенными стадиями и обусловлено тем, что препараты нарушают обменные процессы у мерозоитов и шизонтов. К сожалению, сульфаниламиды, нитрофураны, антибиотики (хлорамфеникол, канамицин, тетрациклин, метронидазол) и многие другие препараты «потеряли» антикокцидийную активность еще в первой половине 80-х годов XX века. Лишь ампролиум (тиакокцид, кокцидиовит), разработанный в 60-х годах XX века, используют при вспышках кокцидиоза на птицефабриках. Главным принципом химиопрофилактики кокцидиоза, например у птиц, в современных условиях является ротация препаратов [1]. Химические кокцидиостатики – робенидин, диклазурил, никарбазин чередуют с ионофорными антибиотиками: с моноволентными – салиномицин, монензин, наразин; с моновалентными гликозидными – мадурамицин, семдурамицин; с дивалентными – ласалоцид. Например, рекомендуют при кокцидиозе, вызванном E.tenella, в качестве основных препаратов назначать салиномицин, монензин, наразин, а в качестве препаратов на замену ласалоцид и мадурамицин. Применение таких форм профилактики оправдано, так как позволяет «сбивать» волну развития устойчивых расс кокцидий. С другой стороны, это свидетельствует о напряженной ситуации и неудовлетворенности ветеринарной практики современными антикокцидийными препаратами. Препараты с новым механизмом действия приобретают все большее значение.

Снизить остроту проблемы распространения лекарственно-устойчивых патогенных микроорганизмов, в том числе и простейших, и тем самым увеличить время клинической жизни антиинфекционных лекарств, позволит новое направление создания препаратов, действующих одновременно на две, либо даже на большее число критически важных для бактерий и простейших клеточных мишеней, особенно мишеней нового, ранее не использовавшегося типа [5].

В последние годы в США (2005 – 2008 гг.) и в России (НИИФОХ, ЮФУ 2008 – 2011 гг.) проведены работы по созданию антибактериальных препаратов на основе производных аминобензимидазола. Американские ученые разработали препараты на основе 2-уреидобензимидазолов VRT-125853 и VRT-752586 [4]. Российские ученые синтезировали в ряду аминобензимидазолов высокоактивные структуры принципиально иного строения ХБТ-1, ХБТ-3, АДТБ-3 [2]. Как было установлено, эти препараты, как и мочевины VRT-125853 и VRT-752586, обладают бактерицидным эффектом, имеют широкий и сходный спектр

Таблица. Протистоцидная активность новых веществ и препаратов сравнения.

Препарат	Концентрация веществ, мкг/мл											
	500	250	125	62	31	16	8	4	2	1	0,5	0,25
ХБТ-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
ХБТ-3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
АДТБ-3	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Фуразолидон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сульфадиметоксин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Трихопол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Байкокс	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ампролиум	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Контроль (вода)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Обозначения (-) - отсутствие протистоцидной активности - простейшие живы активны; (+) – гибель простейших.

действия, уничтожая прежде всего грамположительные микроорганизмы, что косвенно свидетельствует об одинаковости механизмов действия обеих групп препаратов. Как и фторхинолоны они ингибируют бактериальную ДНК-гиразу и ДНК-топоизомеразу IV, но связываются при этом с другими, чем фторхинолоны, субъединицами этих энзимов (GyrB и ParE).

Цель исследований - изучение протистоцидной активности новых соединений в ряду аминобензамидазолов, синтезированных в НИИФОХ ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) ХБТ-1, ХБТ-3, АДТБ-3 и других.

Материалы и методы. Протистоцидную активность новых веществ определяли по разработанной нами методике [3]. Препаратами сравнения были фуразолидон, сульфадиметоксин, трихопол, байкокс, ампролиум. В качестве тест-культуры использовали колподы вида Colpoda steinii. Ранее нами установлено, что препараты, проявившие активность in vitro к данному виду простейших, оказывают определенный терапевтический эффект в опытах при кокцидиозе кроликов и птиц. [3].

Результаты исследований представлены в таблице.

Результаты испытаний, приведенные в таблице, показывают значительное преимущество новых аминобензимидазолинов в сравнении с байкоксом и ампролиумом, при полном отсутствии активности у других препаратов сравнения.

В серии опытов определены параметры острой токсичности соединения ХБТ-1. Максимально переносимая доза вещества при введении в желудок составляет для лабораторных крыс более 300 мг/кг массы тела. Предварительно изученные соединения отнесены к среднетоксичным.

Вывод. Высокая протистоцидная активность новых веществ и относительно низкая их токсичность дают основания к проведению экспериментов по изучению лечебно-профилактической эффективности этих соединений при протозоозах, в том числе и кокцидиозе.

Резюме: Синтез азотсодержащих гетероциклов и скрининг в ряду аминобензамидазолов привели к отбору перспективных соединений, обладающих высокой протистоцидной активностью. Протистоцидная активность новых соединений превышает активность ампролиума и байкокса в 4-15 раз. Изученные соединения обладают умеренной токсичностью.

SUMMARY

Aminobenzimidazole derivatives were synthesized, wich have been studied as anti-protist agents. Such compounds can be effectively used to treatment of animals.

Keywords: benzimidazole, anti-protist activity, coccidiosis, problems of treatment

Литература

1. Кириллов А.И. Кокцидиоз птиц. – М.: Типография Россельхозакадемии, 2008.-230 с.

2. Морковник А.С. Высокоактивные двумишенные антимикробные препараты аминобензимидазольного ряда с новым механизмом действия / А.С. Морковник, Л.Н. Диваева, Т.А. Кузьменко и др. // Седьмая всероссийская научная конференция «Химия и медицина».- Уфа, 2009.-С 67-69.

3. Зубенко А.А. Определение протистоцидной активности новых соединений в ряду азотсодержащих гетероциклов / А.А. Зубенко, Л.Н. Фетисов, А.Н. Бодряков и др. // «Научное обеспечение инновационного развития отечественного животноводства» Материалы Всероссийской научно практической конференции ГНУ СКЗНИВИ – Новочеркасск. 2011. - С. 162-165.

4. A-L. Grillot et al, Pat. USA, Pub. No.: USA 2004/0043989 A1

5. Lynn L.Silver, Multi-targeting by monotherapeutic antibacterials, Nature reviews, Drug discovery, 2007, V. 6, 41.

Контактная информации об авторах для переписки

Зубенко А.А. – заведующей лабораторией химического синтеза, к.х.н., ГНУ СКЗНИВИ Россельхозаведемии, 346421 г. Новочеркасск, Ростовское шоссе,0, т./ф.8(86352)6-62-70. E-mail: abodryakov@yandex.ru

Фетисов Л.Н. –с.н.т лаборатории химического синтеза.

Бодряков А.Н. – м.н.с лаборатории химического синтеза, к.в.н.

Бодрякова М.А. – м.н.с. межлабораторного диагностического центра.

Жила Е. В. – доцент,учёный секретарь, зав. аспирантурой, к.с-х.н

Морковник А.С. – в.н.с НИИФОХ, Южный Федеральный университет, д.х.н

Диваева Л.Н. - ст.н.с. НИИФОХ, Южный Федеральный университет, к.х.н